

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

DEUTSCHES REICH

BA



AUSGEGEBEN AM
13. OKTOBER 1942

REICHSPATENTAMT

PATENTSCHRIFT

Nr 726 386

KLASSE 12 q GRUPPE 6 03

I 63629 IV c/12 q



Dr. Joseph Klarer in Wuppertal-Elberfeld



ist als Erfinder genannt worden.

I. G. Farbenindustrie AG. in Frankfurt, Main Verfahren zur Darstellung von Sulfonamidverbindungen

Patentiert im Deutschen Reich vom 28. Januar 1939 an

Patenterteilung bekanntgemacht am 3. September 1942

Gemäß § 2 Abs. 1 der Verordnung vom 20. Juli 1940 ist die Erklärung abgegeben worden,
daß sich der Schutz auf das Protektorat Böhmen und Mähren erstrecken soll.

Es wurde gefunden, daß man zu neuen chemotherapeutisch hoch wirksamen Verbindungen gelangt, wenn man 4-Aminomethylbenzolsulfonamide darstellt. Während die 5 Aminogruppe am Aminomethylrest zweckmäßig unsubstituiert ist, kann sich die Aminogruppe des Sulfonamidrestes nicht nur vom Ammoniak, sondern auch von den verschiedensten organischen Aminen, z. B. auch von 10 heterocyclischen Aminen, ableiten. Auch können die Amidgruppen bzw. deren Substituenten durch weitere Gruppen, wie freie oder substituierte Amino- oder Hydroxylgruppen oder Acylreste, weiter besetzt sein. Verbindungen der gekennzeichneten Art unterscheiden sich von dem durch ihre Wirksamkeit bei bakteriellen Infektionskrankheiten bekanntgewordenen p-Aminobenzolsulfonamid und seinen Abkömmlingen durch die andersartige, 15 nämlich die aliphatische Bindung der Amino-

gruppe durch eine Methylgruppe. Die aliphatische Bindung der Aminogruppe bedingt eine weitgehende Veränderung der Eigenschaften der neuen Produkte gegenüber den Verbindungen von der Art des p-Aminobenzolsulfonamids und seiner Abkömmlinge. Es ist höchst überraschend, daß die neuen Verbindungen bei bakteriellen Infektionskrankheiten, im besonderen Gonokokken- und Menigokokkeninfektionen, hoch wirksam sind, da 20 die Wirksamkeit des p-Aminobenzolsulfonamids und seiner Abkömmlinge auf das Vorhandensein einer ringständigen stickstoffhaltigen Gruppe an einem Benzolkern in p-Stellung zu einer Sulfonamidgruppe zurückgeführt wurde. Infolge ihrer stärker basischen Natur liefern die Verfahrensprodukte neutral lösliche Salze, während die entsprechenden Salze der p-Aminobenzolsulfonamide kongosauer reagieren. Auch sind die freien 25 30 35 40

- Basen beträchtlich stärker in Wasser löslich als das p-Aminobenzolsulfonamid. Infolge ihrer Löslichkeit in saurer, neutraler und auch alkalischer Lösung besitzen die neuen Produkte ein vorzügliches Resorptions- und Ausscheidungsvermögen. Sie haben sich auch als sehr gut verträglich erwiesen.
- Zur Darstellung der gekennzeichneten Verbindungen verfährt man vorzugsweise so, daß man in Benzolsulfonamiden, die in 4-Stellung einen Methylrest tragen, der einen in die Aminogruppe umwandelbaren reaktionsfähigen Substituenten enthält, diesen Substituenten unter Anwendung an sich üblicher Arbeitsweisen in die Aminogruppe umwandelt. So kann man beispielsweise die verschiedenen 4-Acetylaminomethyl-, 4-Urethanomethyl- oder 4-Isocyanatomethylbenzolsulfonamide verseifen, 4-Azomethinmethylbenzolsulfonamide hydrolyserien, 4-Nitromethyl- oder andere in der 4-Methylgruppe stickstoffsubstituierte Benzolsulfonamide reduzieren, 4-Halogenmethylbenzolsulfonamide und 4-Oxymethylbenzolsulfonamide bzw. deren Abkömmlinge mit Ammoniak oder Ammoniak abspaltenden Mitteln, wie z. B. Hexamethylentetramin, behandeln oder Abkömmlinge von 4-(Carbonsäuremethyl)-benzolsulfonamiden nach den Arbeitsweisen von Hofmann, Curtius oder Lossen zu 4-Aminomethylbenzolsulfonamiden abbauen. Man kann auch in 4-Aminomethylbenzolsulfonamiden, die in der Methylgruppe eine Carboxylgruppe besitzen, diese durch Erhitzen über den Schmelzpunkt abspalten oder solche 4-Aminomethylbenzolsulfonamide, die in der aliphatischen Aminogruppe durch Naphthalinsulfosäurereste substituiert sind, mit Alkalibisulfit zu Abkömmlingen mit freier 4-Aminomethylgruppe aufspalten.
- Man kann auch so verfahren, daß man in Benzolsulfonamiden, die in 4-Stellung eine in die Aminomethylgruppe umwandelbare Kohlenstoffstickstoffhaltige, über den Kohlenstoff am Ring gebundene Gruppe enthalten, diese Gruppe unter Anwendung an sich üblicher Arbeitsweisen in die Aminomethylgruppe umwandelt.
- Man kann im besonderen in Benzolsulfonamiden, die in der 4-Stellung eine stickstoffhaltige Aldehydderivatgruppe tragen, z. B. Verbindungen von der Art der Benzaldoxime, Benzaldehydhydrazone und Hydrobenzamide, die Aldehydderivatgruppe unter Anwendung an sich üblicher Arbeitsweisen, z. B. katalytisch, elektrolytisch, durch Alkaliamalgam oder Alkalimetall, Zink, Zinn, Stannosalze und Chromoverbindungen, zur Aminomethylgruppe reduzieren. Man kann aber auch von den Aldehyden unmittelbar ausgehen, indem man in einem Arbeitsgang die Aldehydgruppe zunächst mit Ammoniak oder dessen Substitutionsprodukten, wie Hydroxylamin oder Hydrazinen, umsetzt und die entstehenden Produkte, wie oben angegeben, reduziert. Diese Vorgänge kann man z. B. in der Weise durchführen, daß man den Aldehyd mit einem Äquivalent als Ammoniaklieferant und zur Reduktion dienenden Mittel, z. B. Ammoniumformiat oder Aminoessigsäure, behandelt.
- Man kann auch so vorgehen, daß man 4-Cyanbenzolsulfonamide oder Benzolsulfonamide mit einer stickstoffhaltigen Carbonsäurederivatgruppe in 4-Stellung, z. B. 4-Carbonsäureamido-, 4-Carbonsäurethioamido- und 4-Carbamidinobenzolsulfonamide, zu 4-Aminomethylbenzolsulfonamiden reduziert. Eine Sulfonamidgruppe kann man auch einführen, indem man auf — zweckmäßig in der Aminogruppe geschützte — 4-Aminomethylbenzolsulfonsäureester oder -halogenide Ammoniak oder die oben gekennzeichneten Amine bzw. ihre Substitutionsprodukte einwirken läßt und den schützenden Rest gegebenenfalls nachträglich abspaltet.
- ### Beispiel 1
- 23 g 4-Acetylaminomethylbenzolsulfonäureamid werden in 60 ccm 20%iger Natronlauge 1 Stunde lang zum Kochen erhitzt. Die entstandene Lösung wird mit Tierekohle behandelt und nach dem Absaugen aus dem Filtrat das 4-Aminomethylbenzolsulfonäureamid mit Ammoniumchlorid gefällt. Die Mischung wird gut abgekühlt, abgesaugt und der Niederschlag mit Eiswasser gewaschen. Aus Wasser oder Methylalkohol erhält man die neue Verbindung in farblosen Kristallen vom F. 153°. Sie ist in warmem Wasser, verdünnter Natronlauge und Salzsäure äußerst leicht löslich.
- Zur Herstellung des Ausgangsstoffes werden 50 g Acetylbenzylamin unter Röhren in 150 ccm Chlorsulfonsäure eingetragen, wobei die Temperatur durch Außenkühlung unter 40° gehalten wird. Nach mehrstündigem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur wird 1 Stunde im siedenden Wasserbad erwärmt und nach dem Abkühlen auf Eis gegossen. Hierbei fällt das 4-Acetylaminomethylbenzolsulfonäurechlorid zunächst ölig aus, erstarrt jedoch nach kurzem Röhren kristallinisch. Das abgesaugte und mit kaltem Wasser ausgewaschene Produkt wird in eine 10%ige wäßrige Ammoniaklösung eingetragen. Es tritt dabei Lösung unter Erwärmen ein, und nach kurzer Zeit fällt das 4-Acetylaminomethylbenzolsulfonäureamid kristallin aus. Nach Erwärmen auf 70° während 30 Minuten wird abgekühlt, abgesaugt und ausgewaschen. Das Produkt wird, aus Wasser oder verdünntem Alkohol umkristallisiert, in schö-

nen farblosen Kristallen vom F. 177° erhalten. Es ist in warmem Wasser gut, in verdünnter Natronlauge äußerst leicht löslich.

Beispiel 2

5 25 g 4-Acetylaminomethylbenzolsulfon-säuremethylamid werden in 60 ccm 20%iger Natronlauge 60 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird von Verunreinigungen abgesaugt und aus dem Filtrat das entstandene 4-Aminomethylbenzolsulfon-säure-methylamid mit Ammoniumchlorid gefällt. Es wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle vom 15 F. 100°. Sie sind in warmem Wasser, verdünnter Natronlauge und Salzsäure sehr leicht löslich.

Zur Darstellung des Ausgangsstoffs wird das in Beispiel 1 beschriebene 4-Acetylaminomethylbenzolsulfon-säurechlorid in überschüssiges wäßriges Methylamin eingetragen. Die entstandene Lösung scheidet nach Erwärmen während 30 Minuten auf 50° als bald Kristalle des 4-Acetylaminomethylbenzolsulfon-säuremethylamids aus, die nach dem Abkühlen abgesaugt und mit Eiswasser ausgewaschen werden. Aus Wasser umkristallisiert erhält man die Verbindung in Form farbloser Kristalle vom F. 103°. Sie ist in warmem Wasser sowie in Natronlauge leicht löslich. Aus der natronalkalischen Lösung kann sie mit Ammoniumchlorid ausgefällt werden.

Beispiel 3

35 27 g 4-Acetylaminomethylbenzolsulfon-säuredimethylamid werden in 60 ccm 20%iger Natronlauge 60 Minuten zum Sieden erhitzt. Es tritt vollkommene Lösung ein. Die Mischung wird mit Tierkohle gereinigt und das 40 Filtrat eisgekühlt. Dabei fällt das 4-Amino-methylbenzolsulfon-säuredimethylamid aus. Es wird aus Wasser umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle vom F. 135°. Sie sind in verdünnter Salzsäure spielend löslich, in kalter Natronlauge unlöslich.

Zur Darstellung des Ausgangsstoffs wird das beschriebene 4-Acetylaminomethylbenzolsulfon-säurechlorid in überschüssiges wäßriges Dimethylamin eingetragen und die entstandene Lösung 30 Minuten auf 50° gehalten. Man erhält nach dem Abkühlen das 4-Acetylaminomethylbenzolsulfon-säuredimethylamid in Kristallen, die nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol bei 125° schmelzen.

Beispiel 4

In 300 ccm Chlorsulfonsäure werden unter Röhren und Eiskühlung 100 g Phenylessigsäureäthylester eingetragen. Nach 12ständigem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur gießt man auf Eis, wobei Benzolsulfon-säure-

chlorid-4-essigsäureäthylester ausfällt. Dieser wird in wäßrige 10%ige Ammoniaklösung eingerührt. Unter Erwärmung fällt der Benzolsulfon-säureamid-4-essigsäureäthylester als 65 Kristallbrei aus. Aus Alkohol umkristallisiert erhält man ihn in farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 172°.

100 g Benzolsulfon-säureamid-4-essigsäure-äthylester werden in überschüssigem, konzentriertem, wäßrigem Ammoniak 24 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur lebhaft gerührt. Die Kristallform hat sich dabei geändert. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und das Benzolsulfon-säureamid-4-essigsäureamid 75 aus Wasser umkristallisiert. Man erhält es in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 190°.

21 g dieses Amids werden mit einer Lösung von 8 g Brom in 160 ccm 10%iger Natronlauge übergossen und 30 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Die Lösung wird eingeeignet, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Tierkohle geschüttelt. Nach dem Absaugen wird durch Abkühlen das 85 Hydrochlorid des 4-Aminomethylbenzolsulfonamids gefällt und durch Umlösen aus Wasser in Form farbloser Blättchen vom Schmelzpunkt 265° erhalten. Säuert man die Lösung statt mit Salzsäure mit Mandelsäure 90 an, so erhält man das mandelsaure Salz in schönen Kristallen vom Schmelzpunkt 215°.

Beispiel 5

50 g Benzylurethan werden unter Röhren 95 in 150 ccm Chlorsulfonsäure so eingetragen, daß die Temperatur nicht über 25° steigt. Die entstandene Lösung wird nach 12ständigem Röhren auf Eis gegossen und das ausgefällte 4-Carbäthoxyaminomethylbenzolsulfochlorid 100 abgesaugt und ausgewaschen. Es wird in überschüssige 10%ige wäßrige Ammoniaklösung eingetragen. Die Temperatur steigt dabei und wird 10 Minuten auf 40 bis 50° gehalten. Nach dem Abkühlen der Mischung 105 wird das 4-Carbäthoxyaminomethylbenzol-sulfonamid abgesaugt, ausgewaschen und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 110 143°.

Die Verseifung zum 4-Aminomethylbenzolsulfonamid wird wie in Beispiel 1 beim 4-Acetylaminomethylbenzolsulfonamid beschrieben durchgeführt.

Beispiel 6

20 g des aus äquimolekularen Mengen von Benzylamin und 4-Tolylaldehyd gebildeten N-(4'-Methylbenzal)-benzylamins werden in 60 ccm eisgekühlte Chlorsulfonsäure eingetragen. Die Mischung wird nach 10- bis 12-stündigem Röhren vorsichtig auf Eis ge-

gossen, der entstandene Niederschlag sofort abgesaugt und mit Eiswasser ausgewaschen. Das so erhaltene 4-(4'-Methylbenzalaminomethyl)-benzolsulfochlorid wird in 10%ige 5 wäßrige Ammoniaklösung eingerührt und die Mischung 15 Minuten bei 30° stehengelassen. Man erhält so einen Kristallbrei von 4-(4'-Methylbenzalaminomethyl)-benzolsulfonamid, der nach dem Absaugen und Auswaschen aus viel Alkohol umkristallisiert wird. Die farblosen, in verdünnter Natronlauge leicht löslichen Kristalle haben den Schmelzpunkt 212°.

20 g der Methylbenzalverbindung werden 15 in 40 ccm wäßriger 20%iger Salzsäure 10 Minuten gekocht. Es tritt sofort der Geruch des Tolyaldehyds auf, und beim Abkühlen der mit Tierkohle versetzten Lösung scheidet sich das Hydrochlorid des 4-Aminomethylbenzolsulfonamids in glänzenden Kristallblättchen ab, die, aus Wasser oder Methylalkohol umkristallisiert, den Schmelzpunkt 265° zeigen.

Beispiel 7

21 g 4-Aminobenzolsulfonacetylaminid werden mit 7,0 g Natriumnitrit diazotiert. Die Diazolösung wird in eine 50° warme Lösung aus 25 g Kupfersulfat, 150 ccm Wasser und 30 g Kaliumcyanid eingerührt. Hierauf wird 30 die Mischung 30 Minuten bei 70° gehalten, dann abgekühlt und abgesaugt. Der Niederschlag wird mit Methanol ausgekocht. Durch Abdampfen des Methanols und mehrmaliges Umlösen des Rückstandes aus Alkohol wird 35 das 4-Cyanbenzolsulfonacetylaminid in hellgelben Blättchen vom Schmelzpunkt 210° erhalten.

In die kochende Lösung von 10 g des Nitrils in 150 ccm absolutem Alkohol trägt 40 man zur Reduktion der Nitrilgruppe auf einmal 18 g in dünne Scheiben geschnittenes Natrium ein. Die stürmische Reaktion wird bis zur Auflösung der letzten Natriumteilchen durch Erhitzen in ihrer Heftigkeit erhalten. Spuren von Ammoniak weisen auf eine geringe Verseifung des Cyanrestes hin. Nach vollkommenem Verbrauch des Natriums wird der Alkohol abgedampft und der erkaltete Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen 45 und mit Salzsäure kongosauer gemacht. Aus der viel Natriumchlorid enthaltenden Lösung scheidet sich das Hydrochlorid des 4-Aminomethylbenzolsulfonamids ab, das durch Verseifung des intermediär gebildeten 4-Aminomethylbenzolsulfonacetylaminids entstanden ist. 50 Aus Wasser umkristallisiert zeigt es den Schmelzpunkt 265°.

Beispiel 8

60 10 g Phenylnitromethan werden in 30 ccm eiskühlte Chlorsulfonsäure eingerührt. Die

intensiv gefärbte Lösung wird 12 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur gerührt und sodann auf Eis gegossen. Das ausgefallene 4-Nitromethylbenzolsulfonsäurechlorid wird abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und in überschüssige 10%ige wäßrige Ammoniaklösung eingetragen. Die sich erwärmende Lösung wird 15 Minuten auf 50° gehalten. Nach dem Verjagen des Ammoniaks fällt das 4-Nitromethylbenzolsulfonsäureamid in schwach gelb gefärbten Kristallen aus. Sie sind mit gleicher Farbe in verdünnter Natronlauge löslich. Aus Alkohol umkristallisiert schmelzen sie bei 141°.

21,6 g 4-Nitromethylbenzolsulfonsäureamid werden in einem Gemisch von 75 ccm 15%iger Salzsäure und 15 g Zinn gekocht, bis sämtliche Nitroverbindung in Lösung gegangen ist. Nach dem Entzinnen mit Schwefelwasserstoff wird die Mischung eingedampft. Es hinterbleibt das blättrig kristallinische Hydrochlorid des 4-Aminomethylbenzolsulfonamids, das, aus Wasser umkristallisiert, die in Beispiel 4 beschriebenen Eigenschaften besitzt.

Beispiel 9

In die Mischung von 9,4 g α -Aminopyridin, 75 ccm Aceton und 8,4 g Natriumbicarbonat werden 24,7 g 4-Acetylaminomethylbenzolsulfonsäurechlorid eingerührt. Nach einstündigem Erhitzen zum Sieden wird das Aceton abdestilliert und der ölige Rückstand mit 50 ccm 20%iger Natronlauge 20 bis 30 Minuten gekocht. Nach Zugabe von Tierkohle wird abgesaugt und stark gekühlt. Nach längerer Zeit kristallisiert das Natriumsalz des 4-Aminomethylbenzolsulfonsäure-(α -aminopyridids) aus, das aus Natriumchloridlösung umkristallisiert wird. Es ist in Wasser äußerst leicht löslich und zeigt keinen bestimmten Schmelzpunkt.

Beispiel 10

25 g 4-Brommethylbenzolsulfonamid werden in 200 ccm einer in der Kälte gesättigten Lösung von Ammoniak in Alkohol eingetragen und 3 Tage bei gewöhnlicher Temperatur stehengelassen. Nach dieser Zeit wird die Mischung auf dem Wasserbad so lange unter Rückfluß erhitzt, bis das überschüssige Ammoniak entfernt ist. Nun wird ausgeschiedenes Ammoniumchlorid und als Nebenprodukt in geringer Menge entstandenes Di- bzw. Tribenzylaminederivat abgesaugt und das Filtrat eingeengt. Man erhält so das 4-Aminomethylbenzolsulfonamid als freie Base, die, in wenig heißem Wasser gelöst, mit der heißen konzentrierten wäßrigen Lösung der äquimolekularen Menge 5-Sulfo-2-oxybenzoësäure in ihr in Wasser ebenfalls leicht lösliches sulfosalicylaures Salz übergeführt wird. Es

wird nach dem Umkristallisieren aus Wasser in groben farblosen Kristallen vom F. 252° erhalten.

Beispiel 11

- 5 5 g α -Amino-4-sulfonamidophenylessigsäure werden auf 200 bis 220° erhitzt, bis die Kohlendioxydentwicklung beendet ist. Es bleibt eine klare Schmelze von Benzylamin-4-sulfonsäureamid zurück, die bei 150° schmilzt. Nach Umlösen aus wenig Alkohol erhält man die Verbindung in farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 152°. Den Ausgangsstoff erhält man wie folgt:
- 10 20 g α -Acetylaminophenylessigsäureäthylester (farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 68° und Siedepunkt 160° unter 3 mm Druck, hergestellt durch Umsetzen von α -Aminophenylessigsäureäthylester mit Essigsäure-anhydrid) werden in 60 ccm Chlorsulfonsäure unter Kühlung eingetragen. Nach 12-stündigem Rühren unter Eiskühlung wird das Umsetzungsgemisch 2 Stunden auf 50 bis 60° erwärmt und dann in Eiswasser gegossen. Die anfangs ölige Fällung wird nach einigem Stehen fest, wird dann abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Dieser Niederschlag wird noch feucht in 50 ccm wäßriges, gesättigtes Ammoniak unter Eiskühlung eingerührt, wobei allmählich eine klare Lösung entsteht.
- 15 Diese wird nach 12ständigem Stehen mit 200 ccm Wasser verdünnt, mit 40 g festem Natriumhydroxyd versetzt und 1 Stunde unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser und Aufkochen mit Tierkohle wird die Lösung filtriert, mit Salzsäure genau neutralisiert und unter verminderter Druck eingedampft. Der Verdampfrückstand wird mit 100 ccm Wasser durchgearbeitet und abgesaugt. Der Niederschlag
- 20 wird in warmer Natriumcarbonatlösung gelöst, die Lösung filtriert und mit Salzsäure schwach angesäuert, wobei die α -Amino-4-sulfonamidophenylessigsäure in farblosen Blättchen auskristallisiert, die nach Absaugen,
- 25 Waschen und Trocknen bei 207° unter stürmischer Kohlendioxydentwicklung sich zersetzen.

Beispiel 12

- 25 25 g 4-Brommethylbenzolsulfonamid werden zu der Lösung von 14 g Hexamethylenetetramin in 120 ccm Chloroform gegeben und unter Röhren zum Sieden erwärmt. Es bildet sich ein dicker Kristallbrei, der 45 Minuten gekocht und dann abgesaugt wird. Der Rückstand wird zunächst mit wenig Wasser, dann mit Aceton, in welchem beide Ausgangsprodukte sehr leicht löslich sind, ausgewaschen. Er schmilzt bei 208° unter Braunfärbung und ist in kalter, verdünnter Natronlauge leicht löslich. Beim Erwärmen mit Wasser löst er sich, zersetzt sich aber nach kurzem Auf-

kochen unter Abspaltung von Formaldehyd. 32 g des Rückstands vom Schmelzpunkt 208° werden in 120 ccm Alkohol und 35 ccm konzentrierter Salzsäure auf dem Wasserbad 65 erhitzt. Es tritt bald vollkommene Lösung ein, und nach kurzer Zeit scheidet sich aus der Reaktionslösung Ammoniumchlorid aus.

Der entstehende Formaldehyd wird zum größten Teil in das Acetal verwandelt. Nach 70 Abkühlen wird vom Ammoniumchlorid abgesaugt und nach Zugabe von etwas Calciumchlorid unter verminderter Druck vom Formaldehyd und Acetal abgedampft und eingeengt. Das sich in der Kälte neben etwas 75 Ammoniumchlorid ausscheidende Hydrochlorid des 4-Aminomethylbenzolsulfonamids wird aus wenig Wasser umkristallisiert und zeigt dann den Schmelzpunkt von 265°.

Beispiel 13

6 g Benzaldehyd-4-sulfonsäurediäthylamid werden in 60 ccm Methanol und 7 g 15%iger wäßriger Methylaminlösung in Gegenwart von 0,4 g 25%igem Palladiumkatalysator mit Wasserstoff hydriert. Nach kurzer Zeit sind 635 ccm Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung nahezu zum Stillstand kommt. Diese wird nun unterbrochen, die Umsetzungslösung angesäuert, vom Katalysator 90 abfiltriert, sodann stark alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die Ätherauszüge werden mit Kaliumcarbonat getrocknet und der Äther verdampft, der Rückstand wird im Vakuum destilliert. Beim Siedepunkt 162 bis 164° 95 bei 0,2 mm Druck erhält man das N-Methylbenzylamin-4-sulfonsäurediäthylamid als farblose Kristalle, die bei 55° schmelzen. Die Verbindung löst sich leicht in Alkohol, Methanol, Äther, Benzol, wenig in Ligroin, 100 Petroläther und Wasser.

Das Ausgangsmaterial erhält man auf folgendem Wege:

Sulfanilsäurediäthylamid (F. 103°) wird diazotiert und nach Sandmeyer mit Kupro-cyanid umgesetzt. Dabei entsteht das 4-Cyanbenzolsulfonsäurediäthylamid vom F. 87°, farblose Kristalle, die bei 160 bis 162° unter 0,2 mm Druck sieden. Durch Reduktion dieser Verbindung mit ätherischer Zinnchlorursalzsäurelösung nach Stephan erhält man das Benzaldehyd-4-sulfonsäurediäthylamid in Form farbloser Kristalle vom F. 78°, Siedepunkt 166° bei 0,5 mm Druck.

115

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Darstellung von Sulfonamidverbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß man in Benzolsulfonamiden, die in 4-Stellung einen Methylrest tragen, 120 der einen in die Aminogruppe umwandelbaren reaktionsfähigen Substituenten ent-

hält, diesen reaktionsfähigen Substituenten nach an sich üblichen Arbeitsweisen in die Aminogruppe umwandelt.

5 2. Abänderung des Verfahrens nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in Benzolsulfonamiden, die in 4-Stellung eine in die Aminomethylgruppe umwandelbare kohlenstoff-stickstoffhaltige, über den Kohlenstoff am Ring gebundene Gruppe enthalten, diese Gruppe unter Anwendung an sich üblicher Arbeitsweisen in die Aminomethylgruppe umwandelt.

10 3. Ausführungsform des Verfahrens nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man in Benzolsulfonamiden, die in der 4-Stellung eine stickstoffhaltige Aldehydderivatgruppe tragen, diese Aldehydderivatgruppe unter Anwendung an sich üblicher Arbeitsweisen zur Aminomethylgruppe reduziert.

15 4. Ausführungsform des Verfahrens nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umwandlung der 4-Aldehydobiensulfonamide in die entspre-

chende Verbindung mit stickstoffhaltiger 25 Aldehydderivatgruppe und die Reduktion der letzteren zur Aminomethylgruppe in einem Arbeitsgang, gegebenenfalls unter Verwendung von zugleich als Ammoniaklieferant und zur Reduktion dienenden 30 Mitteln vornimmt.

5 5. Ausführungsform des Verfahrens gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man 4-Cyanbenzolsulfonamide bzw. Benzolsulfonamide mit einer stickstoffhaltigen Carbonsäurederivatgruppe in 4-Stellung zu den 4-Aminomethylbenzolsulfonamiden reduziert.

10 6. Abänderung des Verfahrens gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man auf 4-Aminomethylbenzolsulfonsäureester oder -halogenide, deren Aminogruppe gegebenenfalls geschützt ist, Ammoniak oder Amine mit reaktionsfähigem Wasserstoffatom bzw. deren Substitutionsprodukte einwirken läßt und den schützenden Rest gegebenenfalls nachträglich abspaltet.